

明 細 書

医 薬 組 成 物

技 術 分 野

本発明は、医薬組成物に関し、更に詳細には、インスリン抵抗性改善薬を主薬としながら、これに起因する浮腫、心拡大、貧血の副作用を軽減した医薬組成物に関する。

背 景 技 術

インスリン抵抗性とは、細胞、臓器、個体レベルでインスリンの諸作用を得るのに通常量以上のインスリンを必要とする病態である。この病態は、肝臓、骨格筋および脂肪組織などにおけるインスリンの感受性が低下している状態であり、インスリン分泌不全とともに2型糖尿病の特徴的な病態である。またインスリン抵抗性は、糖尿病や耐糖能異常だけでなく、高血圧、高脂血症などの生活習慣病の病態形成にも大きく関与しており、その改善は臨床的に重要性を増している。

このような、インスリン抵抗性を抑制し、インスリン抵抗性改善薬として使用できる可能性を持つものとして、核内レセプターであるペルオキシソーム増殖剤応答性受容体（peroxisome proliferator-activated receptor : PPAR） γ アゴニスト活性を有する化合物（以下、「PPAR- γ 活性化促進化合物」という）が知られており、一部は2型糖尿病に対して使用されている。これらは、血糖降下作用のほかに脂質代謝改善作用も有している。

PPAR- γ 活性化促進化合物には、チアゾリジン系化合物や、非チアゾリジン系化合物が知られており、チアゾリジン系化合物としては、トログリタゾン

(troglitazone)、ピオグリタゾン (pioglitazon)、ロシグリタゾン (rosiglitazone)、CS-011等のチアゾリジン系PPAR- γ 活性化促進化合物や、TAK-559、FK-614等の非チアゾリジン系PPAR- γ 活性化促進化合物が知られている。

これらのインスリン抵抗性改善薬は、PPAR γ を介して、主に脂肪細胞に作用し、脂肪細胞分化を促進したり、TNF- α などのインスリン抵抗性惹起因子の抑制をすることにより、インスリン抵抗性を改善すると考えられているが、詳細については不明である。

ところで、世界で最初に発売されたインスリン抵抗性改善薬は、チアゾリジン系化合物のトログリタゾンであるが、重篤な肝障害の発生により発売が中止された。その後、同じくチアゾリジン系化合物であるピオグリタゾンとロシグリタゾンが開発され、現在ではインスリン抵抗性改善薬として、海外ではその2薬が使用され、日本国内ではピオグリタゾンのみが使用されている。

しかし、インスリン抵抗性改善薬では、別の副作用として、浮腫、心拡大、貧血の副作用、特に浮腫が問題となっていた。すなわち、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、トログリタゾンにおいても、それぞれ数パーセントに浮腫、貧血の副作用を認めており、更にピオグリタゾンにおいては、うっ血性心不全も認めており、インスリン抵抗性改善薬の有用性の割に、日本国内においてあまり使用されない理由のひとつとなっている。

このような、副作用としての浮腫は、これまで開発中のほとんどすべてのチアゾリジン系化合物において観察されているが、副作用としての浮腫が強い場合は、投与中止を余儀なくされることもあり、また、利尿剤が必要な症例も認められるほどで、薬剤として使用する上で大きな問題となっている。

上記のように、インスリン抵抗性改善薬においては、浮腫、心拡大、貧血の副

作用が問題となっており、本発明の課題は、このような副作用を軽減するための技術を提供することである。

発明の開示

本発明者らは、上記課題を解決すべく、インスリン抵抗性改善薬の上記副作用の原因について、鋭意研究を行っていたところ、インスリン抵抗性改善薬の投与により、生体内のビタミンB₁が相対的に欠乏することを見出した。そして、インスリン抵抗性改善薬と共にビタミンB₁を投与することにより、前記副作用が防げることを見出し、本発明を完成した。

すなわち本発明は、インスリン抵抗性改善薬と、ビタミンB₁またはその誘導体を含有してなる医薬組成物を提供するものである。

発明を実施するための最良の形態

本発明の医薬組成物において、使用されるインスリン抵抗性改善薬としては、PPAR γ アゴニスト活性をもつ化合物が挙げられる。より具体的には、ピオグリタゾン (pioglitazon)、ロシグリタゾン (rosiglitazone)、CS-011等のチアゾリジン系PPAR γ 活性化促進化合物や、TAK-559、FK-614等の非チアゾリジン系PPAR γ 活性化促進化合物を挙げることができる。これらは、必要に応じて、その薬学的に許容されるその塩等のような誘導体として用いることもできる。

特に好ましいインスリン抵抗性改善薬としては、チアゾリジン系PPAR γ 活性化促進化合物であるピオグリタゾンおよびロシグリタゾン並びにこれらの付加塩等の誘導体を挙げることができる。

一方、本発明の医薬組成物において使用されるビタミンB₁ (チアミン) は、

周知の水溶性ビタミンであり、過剰投与によっても副作用はほとんどなく、しかも安価なものである。また、このビタミンB₁の誘導体も周知であり、例えば、フルスルチアミン、ベンフォチアミン、オクトチアミン、プロスルチアミン、ビスペンチアミン、塩酸ジセチアミン、塩酸チアミン、チアミンジスルフィド、コカルボキシラーゼ等が挙げられる。

本発明の医薬組成物を製造するに当たっては、上記インスリン抵抗性改善薬およびビタミンB₁もしくはその誘導体（以下、「ビタミンB₁類」という）を適当な医薬上許容される担体と組み合わせ、これを混合した後、所望の剤形とすれば良い。

本発明医薬組成物の1投与単位当たりの、インスリン抵抗性改善薬の配合量は、5から300mgとすることが好ましく、また、ビタミンB₁類の配合量は、1から500mgとすることが好ましい。

また、インスリン抵抗性改善薬とビタミンB₁類の配合割合は特に制約されるものではないが、インスリン抵抗性改善薬1重量部に対し、ビタミンB₁類を0.01ないし200重量部程度、好ましくは、0.05ないし40重量部程度とすればよい。

より具体的に本発明の医薬組成物について、現在日本国内において唯一使用可能なインスリン抵抗性改善薬である塩酸ピオグリタゾンを用いた場合の好ましい配合を説明すれば次の通りである。すなわち、塩酸ピオグリタゾンの用量（経口投与）は1日1回、15～45mgであるから、この量を1投与単位当たりの製剤中に含有させる。それに対して、ビタミンB₁類としてフルスルチアミンを併用する場合、1投与単位あたり、5～100mgのフルスルチアミンを配合すればよい。この量は、フルスルチアミンを他のビタミンB₁類であるベンフォチアミンに代えた場合も同様で良い。

本発明の医薬組成物の剤形としては、粉剤、粒剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤等の固型剤や、液剤等の液状製剤とすることができる。

本発明の医薬組成物の製造に当たって使用される担体としては、特に制約はなく、目的とする剤形に応じた、粉末状ないし液状の担体を使用することができる。更に、必要に応じて、医薬品の分野において使用される適当な添加剤を加えることもできる。

なお、以上の説明は、合剤を例にして行ったが、インスリン抵抗性改善薬とビタミンB₁類をそれぞれ独立で製剤化し、これを組み合わせた剤形としてもよいことはもちろんである。

(作 用)

インスリン抵抗性改善薬の副作用としての浮腫発現機序に関しては、インスリンの腎におけるNa再吸収促進作用の増強、腎におけるNaHCO₃-共輸送体に対する直接の促進作用、血中VEGFレベルの増加による血管透過性の亢進作用などの可能性が報告されている。また、心拡大、貧血はそれらによる循環血漿量の増加によると考えられている。

本発明者によって、上記副作用の原因の一つが、インスリン抵抗性改善薬の作用により生じる、生体内においてビタミンB₁の需要の増大であることが見出された。

従って、本発明の作用は、インスリン抵抗性改善薬と一緒にビタミンB₁を投与し、生体内におけるビタミンB₁の相対的欠乏を予防、改善し、浮腫、心拡大、貧血の副作用を軽減するというものである。

(実 施 例)

以下実施例を挙げ、本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例に何ら制約されるものはない。

実施例 1

ラットを用いた10日間反復経口投与試験：

8週齢のSD系ラット（Crj：CD：IGS）を2群にわけ、一方の群には塩酸ピオグリタゾン240mg/kg/dayを、もう一方の群には塩酸ピオグリタゾン240mg/kg/dayとベンフォチアミン100mg/kg/dayを10日間、胃ゾンデを用いる強制経口投与により投与した。投与終了後、ラットの血液を採取し、そのヘモグロビン（Hb）値を測定した。またその後、ラットを屠殺し、その心臓重量（相対重量）を調べた。血中Hbに関する結果を表1に、心臓の体重に対する重量比率を表2に示す。

表 1

	投与前の血中Hb 濃度（g/dl）	投与後の血中Hb 濃度（g/dl）
塩酸ピオグリタゾンのみ投与	12.9	13.6
塩酸ピオグリタゾンとベン フォチアミンの投与	12.9	14.1

表 2

	体重に対する心臓の重量比率 (%)
塩酸ピオグリタゾンのみ投与	0.35
塩酸ピオグリタゾンとベン フォチアミンの投与	0.31

表1から明らかなように、塩酸ピオグリタゾン単独投与群に比べ、ベンフォチアミン併用群ではヘモグロビン低下（貧血）の改善傾向が認められた。

また、表2に示されるように、ベンフォチアミン併用群の投与後の心臓の相対重量割合は、塩酸ピオグリタゾン単独投与群に比べ軽く、心臓重量増加（心肥大）の改善傾向が認められた。

これらの結果から、ベンフォチアミンを併用することにより、塩酸ピオグリタゾン単独投与による副作用を抑制できることが示された。

産業上の利用可能性

インスリン抵抗性改善薬とビタミンB₁類を併用した本発明の医薬組成物は、インスリン抵抗性改善薬を主薬とするものであるにもかかわらず、浮腫、心拡大、貧血等の副作用を起こすことがなく、しかも、その薬効が低下することもないものである。

また、併用するビタミンB₁類は、過剰投与しても副作用はほとんどなく、さらに、比較的安価であるので、本発明の医薬組成物は、安全性面からもまた医薬

経済上も優れたものである。

従って、本発明の医薬組成物は、2型糖尿病に対し、血糖降下作用を目的として使用することができる。

また、本発明の医薬組成物に含まれるインスリン抵抗性改善薬は、脂質代謝改善作用、抗腫瘍作用や抗リウマチ作用などを有するものであるから糖尿病治療薬の他、生活習慣病治療薬、抗腫瘍薬、抗リウマチ薬等として使用することも可能である。

請 求 の 範 囲

1. インスリン抵抗性改善薬と、ビタミンB₁またはその誘導体を含有してなる医薬組成物。
2. 1投与単位当たり、インスリン抵抗性改善薬を5から300mg、ビタミンB₁またはその誘導体を1から500mg含有してなる請求項第1項記載の医薬組成物。
3. インスリン抵抗性改善薬が、ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 γ アゴニスト活性をもつものである請求項第1項または第2項記載の医薬組成物。
4. インスリン抵抗性改善薬が、ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 γ アゴニスト活性をもつチアゾリジン系化合物である請求項第1項ないし第3項の何れかの項記載の医薬組成物。
5. ピオグリタゾン、ロシグリタゾンもしくはCS-011またはそれらの塩である請求項第4項記載の医薬組成物。
6. インスリン抵抗性改善薬が、ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 γ アゴニスト活性をもつ非チアゾリジン系化合物である請求項第1項ないし第3項の何れかの項記載の医薬組成物。
7. TAK-559もしくはFK-614またはそれらの塩である請求項第6項

記載の糖尿病治療用組成物。

8. 浮腫、心拡大および貧血から選ばれる副作用を防止したものである請求項第1項ないし第7項の何れかの項記載の医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/11847

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K45/00, 31/51, A61P3/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K45/00, 31/51, A61P3/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 02/51441 A1 (Sankyo Co., Ltd.), 04 July, 2002 (04.07.02), Full text & JP 2002-255854 A & EP 1354602 A1	1-8
Y	Hiroshi TAMAI, "Tonyobyo to Vitamin", Japanese Journal of Clinical Medicine, Vol.57, No.10, 1999, pages 200 to 203	1-8
Y	Naotaka HASHIZUME, "Vitamin B ₁ Ketsuboshō", Igaku no Ayumi, Vol.198, No.13, 2001, pages 949 to 952	8
Y	US 3502674 A (Shionogi and Co., Ltd.), 24 March, 1970 (24.03.70), Full text & GB 1159748 A & DE 1695790 A & FR 7061 A	8

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not
 considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing
 date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
 cited to establish the publication date of another citation or other
 special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
 means
 "P" document published prior to the international filing date but later
 than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or
 priority date and not in conflict with the application but cited to
 understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
 considered novel or cannot be considered to involve an inventive
 step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
 considered to involve an inventive step when the document is
 combined with one or more other such documents, such
 combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
 12 November, 2003 (12.11.03)

Date of mailing of the international search report
 25 November, 2003 (25.11.03)

Name and mailing address of the ISA/
 Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K 45/00, 31/51, A61P3/10

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K 45/00, 31/51, A61P3/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), MEDLINE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 02/51441 A1 (三共株式会社) 2002.07.04, 全文 & JP 2002-255854 A & EP 1354602 A1	1-8
Y	玉井 浩, 糖尿病とビタミン, 日本臨床, Vol. 57, No. 10, 1999, p. 200-203	1-8

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

12.11.03

国際調査報告の発送日

25.11.03

国際調査機関の名称及びあて先
 日本国特許庁 (ISA/JP)
 郵便番号100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)
 八原 由美子



4C 9261

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	橋詰直孝, ビタミンB ₁ 欠乏症, 医学のあゆみ, Vol. 198, No. 13, 2001, p. 949-952	8
Y	US 3502674 A (Shionogi and Co., Ltd.) 1970. 03. 24, 全文 &GB 1159748 A &DE 1695790 A &FR 7061 A	8